

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-203676

(43)Date of publication of application : 23.08.1988

(51)Int.Cl.

C07D309/32  
C12P 17/06  
// A61K 31/365  
(C12P 17/06  
C12R 1:465 )

(21)Application number : 62-037313

(71)Applicant : KIRIN BREWERY CO LTD

(22)Date of filing : 20.02.1987

(72)Inventor : HAYAKAWA YOICHI  
ADACHI KAZUYOSHI

## (54) NOVEL SUBSTANCE KR2827

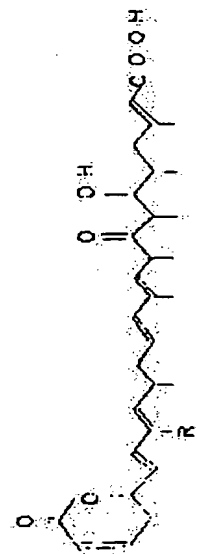
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL:KR2827 of formula (R is methyl or ethyl) or its base addition salt.

EXAMPLE: KR2827A (R is methyl) and KR2827B (R is ethyl).

USE: An antitumor agent and a remedy for tumor.

PREPARATION: R2827 strain (FERM P-9029) belonging to Streptomyces genus is cultured in a proper medium under aerobic condition and the objective KR2827A and KR2827B are separated from the cultured product. The substance may be converted to its base addition salt.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-203676

⑬ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)8月23日

C 07 D 309/32  
C 12 P 17/06  
// A 61 K 31/365  
(C 12 P 17/06  
C 12 R 1:465)

ADU

7430-4C  
2104-4B  
7330-4C

6712-4B 審査請求 未請求 発明の数 1 (全13頁)

⑮ 発明の名称 新規物質KR2827

⑯ 特 願 昭62-37313

⑰ 出 願 昭62(1987)2月20日

⑱ 発 明 者 早 川 洋 一 群馬県前橋市総社町1丁目2番2号 麒麟麦酒株式会社医  
薬開発研究所内

⑲ 発 明 者 安 達 和 義 群馬県前橋市総社町1丁目2番2号 麒麟麦酒株式会社医  
薬開発研究所内

⑳ 出 願 人 麒麟麦酒株式会社 東京都渋谷区神宮前6丁目26番1号

㉑ 代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

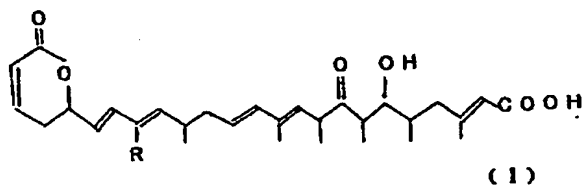
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

新規物質KR2827

### 2. 特許請求の範囲

次式(1)で示される新規物質KR2827ま  
たはその塩基付加塩。



(式中、Rはメチル基またはエチル基のいずれ  
かを表す)

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔発明の背景〕

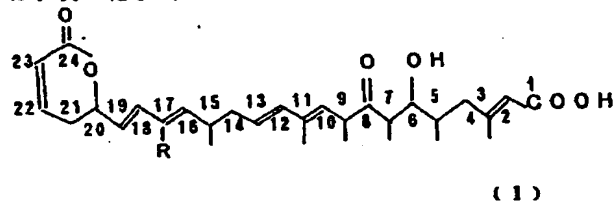
本発明は新規物質に、さらに詳しくはストレス  
トミセスに属する菌株KR2827株によって生

産されうる抗腫瘍性を有する新規物質KR  
2827に、関する。

抗腫瘍性物質に関してはすでに多数のものが医  
薬として実用化されている。一般に化学物質の生  
理活性はその化学構造に依存するところが大きい  
ため、抗腫瘍性を有する新規な化合物に対しては  
不漸の希求があると言えよう。

#### 〔発明の要旨〕

本発明は、上記の希求に応えるものである。  
すなわち、本発明による新規物質KR2827  
は、次の化学式(1)で示されるものである。



(式中、Rはメチル基またはエチル基のいずれ  
かを表す)

本発明は、この新規物質KR2827の塩基付  
加塩にも関する。

## 【発明の具体的説明】

## 新規物質KR2827

## 1) 定義

本発明による新規物質KR2827は、前記の式(1)で示される。

Rの種類によって、本発明化合物は2種類存在する。本明細書では、Rがメチル基である物質をKR2827Aと、Rがエチル基である物質をKR2827Bと、呼ぶものとする。

## 2) 化学構造

本発明による新規物質KR2827は、前記の式(1)で示される化学構造を有するが、これらの化学構造は、次のようにして決定されたものである。

KR2827Bのプロトン核磁気共鳴スペクトル(第6図)および炭素13核磁気共鳴スペクトル(第8図)はレプトマイシンB(leptomycin B)(T. Hanamoto et al., J. Antibiotics 38, 839-850(1983))のスペクトルにきわめて類似している。スペクトルのさらに詳細な検討から、KR

2827BはレプトマイシンBの21位のメチル基が水素原子に置き換わっていることが示唆された。また、FDマスマスペクトルより決定した分子量526もレプトマイシンBより14少なく、その他の機器分析データはレプトマイシンBによく一致することから、KR2827BはレプトマイシンBの21-デメチル体と決定した。

同様にして、KR2827Aは、KR2827Bの17位に置換しているエチル基がメチル基に置き換わったものであると判明した。

次表は、構造決定の根拠となったKR2827AおよびKR2827Bの炭素13核磁気共鳴スペクトルの帰属を示すものである。

KR2827A、KR2827BおよびレプトマイシンBの炭素13帰属  
(数値は重クロロホルム中、TMSに対する化学シフト)

炭 素	KR2827A	KR2827B	レプトマイシンB				
1	170.8	171.2	171.2	18	130.9	130.1	130.2
2	117.3	117.4	117.1	19	125.4	124.7	122.8
3	160.0	160.0	160.9	20	78.7	78.9	81.5
4	45.5	45.5	45.7	21	30.1	30.0	33.6
5	35.5	35.5	33.6	22	144.8	144.8	151.6
6	74.2	74.1	74.2	23	121.6	121.5	120.0
7	46.7	46.8	47.0	24	164.2	164.2	164.4
8	215.2	215.1	214.9	3-メチル	18.5	18.5	18.5
9	45.7	45.7	45.7	5-メチル	13.7	13.6	13.6
10	128.2	128.1	128.0	7-メチル	12.6	12.6	12.3
11	136.4	136.4	136.4	9-メチル	16.1	16.1	16.0
12	135.3	135.2	135.3	11-メチル	13.1	13.0	13.0
13	127.9	127.9	128.2	15-メチル	20.8	20.8	20.9
14	40.7	40.8	40.9	17-メチル	20.4		
15	32.3	32.2	32.2	17-エチル		26.4, 13.4	26.6, 13.5
16	139.0	137.1	136.9	21-メチル			13.0
17	129.5	135.4	135.6				

本化合物はカルボン酸基を有するから、塩基付加塩が存在する。その場合の塩としては、合目的な任意のもの、たとえば、ナトリウム、カリウム、カルシウムなどの無機塩類がある。

## 3) 物理化学的性状

	KR2827A	KR2827B
(1) 外 観	無色油状	無色油状
(2) 比旋光度 (メタノール中)	-139度 (c 0.1)	-130度 (c 0.1)
(3) 溶解性	メタノール、エタノール、 アセトン、酢酸エチル、 クロロホルムに可溶、 水、ヘキサンに難溶。	メタノール、エタノール、 アセトン、酢酸エチル、 クロロホルムに可溶、 水、ヘキサンに難溶。
(4) Rf値 (メルク社製「シリカゲル60F <sub>254</sub> 」使用)		
クロロホルム-メタノール (10:1)	0.42	0.42
トルエン-アセトン (3:1)	0.16	0.17
酢酸エチル	0.40	0.42
(5) FDマスペクトル (m/z)	513 (M+H) <sup>+</sup>	527 (M+H) <sup>+</sup>
(6) 紫外吸収スペクトル	第1図	第2図
$\lambda_{max}$ (E <sub>1%</sub> <sup>1cm</sup> )	233nm (784)	233nm (720)
(メタノール中)	297nm (32)	296nm (30)
(7) 赤外吸収スペクトル (KBr法ディスク法)	第3図	第4図

分離することが可能である。

また、ストレプトミセスエスピーR2827株を含めてKR2827AあるいはKR2827Bの生産菌を放射線照射その他の変異処理に付して、KR2827AあるいはKR2827Bの生産性を高める余地も残されている。さらにまた、遺伝子工学の発達した現在、このR2827株のKR2827の生産をコードする遺伝子を導入した他の微生物によるKR2827の生産も可能である。

R2827株

KR2827AおよびKR2827B生産菌を有するストレプトミセス属の菌株として本発明者らの見出しているR2827株は、下記の内容のものである。

## 1) 由来および寄託番号

R2827株は群馬県高崎市宮原町で採取した土壌から分離されたものであり、昭和61年11月5日に工業技術院微生物工業技術研究所に寄託されて「微生物寄託第9029号」(FERM P-9029)の番号を得ている。

## (8) プロトン核磁気共鳴スペクトル 第5図

(500メガヘルツ、重クロロホルム中)

第6図

## (9) 炭素13核磁気共鳴スペクトル 第7図

(125メガヘルツ、重クロロホルム中)

第8図

KR2827の製造図 表

化合物KR2827AおよびKR2827Bは現在のところ微生物の培養によってのみ得られているが、類縁化合物の合成化学的修飾または微生物学的修飾によって製造することも、あるいは全合成化学的に製造することもできよう。

微生物の培養による場合の菌株としてはストレプトミセス属に属するKR2827AあるいはKR2827B生産性を有するものが使用される。具体的には、本発明者らの分離したストレプトミセスエスピーKR2827株 (*Streptomyces* sp. P2827) がKR2827AおよびKR2827Bを生産することが本発明者らによって明らかにされている。その他の菌株については、抗生物質生産菌単離の常法によって適当なものを自然界より

## 2) 菌学的性状

R2827株の菌学的性状は、以下のとおりである。

## (1) 形 態

よく分枝した基生菌糸から気菌糸は単純分枝する。その先端は波状、かぎ状、あるいは不完全ならせん状を呈するが、シュクロース・硝酸塩寒天培地上ではらせん状のものも多く観察される。電子顕微鏡下で胞子鎖は10~50個の連鎖をなし、胞子表面は平滑で、形は円筒形または楕円形、大きさは0.7~0.9×0.9~1.3μである。

胞子のう、鞭毛胞子、菌核などの特殊形態は認められない。

## (2) 各種培地上の生育状態

R2827株を各種培地に27℃、3週間培養した結果は、第1表に示すとおりである。

## (3) 生理的性質

R2827株の生理的性質は、第2表に示すとおりである。

特開昭63-203676 (4)

(4) 炭素源の利用性

R2827株の炭素源の利用性(ブリッド・ハム・ゴトリーブ寒天培地上)は、第3表に示すとおりである。

(5) ジアミノピメリン酸の分析

細胞壁構成アミノ酸の一つであるジアミノピメリン酸を分析した結果、L,L-ジアミノピメリン酸が検出された。

以上の菌学的性状から、R2827株はストレプトミセス属に属すると判断され、以下のような特徴を有する。

- (イ) 気菌糸は波状、かぎ状、あるいは不完全ならせん状ないしらせん状を呈し、胞子は円筒形あるいは棒円形でその表面は平滑である。
- (ロ) 種々の培地で、ピンク味白～茶味灰の気菌糸を形成する。
- (ハ) 表面の色は茶紫～黄味茶～赤味茶～暗い赤味橙である。
- (ニ) 可溶性色素およびメラニン様色素を生成しない。

以上の結果から、本発明者らはR2827株を  
ストレプトミセスエスピー R2827  
(*Streptomyces* sp. R2827) と命名する。

第 1 表

培 地	生 育	気 菌 糸	表 面 色	可溶性色素
シュクロース・ 硝酸塩寒天培地	貧弱 黄味白	貧弱、粉状 ピンク味白	黄味白 ～うすピンク	な し
グルコース・ アスパラギン 寒天培地	中程度 暗い茶紫	中程度、粉状 茶味灰 ～明るい茶味灰	暗い茶紫	な し
グリセロール・ アスパラギン 寒天培地	中程度 暗い茶紫	中程度、粉状 茶味灰～ピンク味白	灰味赤茶	な し
スターチ無機塩 寒天培地	中程度 暗い黄味茶	中程度、粉状 明るい茶味灰	暗い黄味茶 ～にぶ赤	な し
チロシン 寒天培地	良好 暗い赤味茶	豊富、粉状 茶味灰～ピンク味白	赤味茶	な し
栄養寒天培地	貧弱 うす黄味茶	な し	うす黄味茶	な し
イースト・麦芽 寒天培地	良好 暗い赤味橙	豊富、粉状 灰味茶	暗い赤味橙	な し
オートミール 寒天培地	中程度 暗い赤味橙	貧弱、粉状 うすピンク	暗い赤味橙	な し

第 2 表

生育温度範囲	20～37℃
メラニン様色素	
チロシン寒天培地	陰性
ペプトン・イースト・鉄寒天培地	陰性
トリプトン・イースト液体培地	陰性
スターチの加水分解	陽性
ゼラチンの液化	弱い陽性
脱脂乳の凝固	陰性
脱脂乳のペプトン化	陽性
硝酸塩の還元能	陰性

第 3 表

D・グルコース	+
L・アラビノース	+
シュクロース	±
D・キシロース	±
i・イノシトール	-
D・マンニトール	-
D・フラクトース	+
ラムノース	-
ラフィノース	-
セルロース	-
D・マンノース	+
トレハロース	+
メリビオース	-
D・リボース	+
サリシン	-

+ : 利用する ± : 利用が疑わしい

- : 利用しない

培養/KR2827の生産

化合物KR2827は、ストレプトミセス属に属するKR2827生産菌を適当な培地で好氣的に培養し、培養物から目的物を採取することによって製造することができる。

培地は、KR2827生産菌が利用しうる任意の栄養源を含有するものでありうる。具体的には、例えば、炭素源としてグルコース、シュクロース、マルトース、スターチおよび油脂類などが使用でき、窒素源として大豆粉、綿実粕、乾燥酵母、酵母エキスおよびコーンスティブリーカーなどの有機物ならびにアンモニウム塩または硝酸塩、たとえば硫酸アンモニウム、硝酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの無機物が利用できる。また、必要に応じて、塩化ナトリウム、塩化カリウム、磷酸塩、重金属塩など無機塩類を添加することができる。発酵中の発泡を抑制するために、常法に従って適当な消泡剤、例えばシリコン油を添加することもできる。

培養方法としては、一般に行われている抗生物

質の生産方法と同じく、好氣的液体培養法が最も適している。培養温度は20～37℃が適当であるが、25～30℃が好ましい。この方法でKR2827AおよびKR2827Bの生産量は、振盪培養、通気攪拌培養ともに培養5日間で最高に達する。

このようにしてKR2827の蓄積された培養物が得られる。培養物中では、KR2827はその一部は培養濾液中に存在するが、その大部分は菌体中に存在する。

このような培養物からKR2827を採取するには、合目的的な任意の方法が利用可能である。そのひとつの方法は抽出の原理に基づくものであって、具体的には、たとえば培養濾液中のKR2827についてはこれを水不混和性のKR2827用溶媒（前記参照）例えば酢酸エチルなどで抽出する方法、あるいは菌体内のKR2827については濾過、遠心分離などで得た菌体集体をメタノール、エタノール、アセトンなどで処理して回収する方法などがある。菌体を分離

せずに培養物そのままを上記の抽出操作に付すこともできる。適当な溶媒を用いた向流分配法も抽出の範疇に入れることができる。

培養物からKR2827を採取する他のひとつの方法は吸着の原理に基づくものであって、既に液状となっているKR2827含有物、たとえば培養濾液あるいは上記のようにして抽出操作を行うことによって得られる抽出液、を対象として、適当な吸着剤、たとえばシリカゲル、活性炭、「ダイヤイオンHP-20」(三菱化成社製)などを用いて目的のKR2827を吸着させ、その後、適当な溶媒にて溶離させることによってKR2827を得ることができる。このようにして得られたKR2827溶液を減圧濃縮乾燥すれば、KR2827粗製品がえられる。

このようにして得られるKR2827の粗製品をさらに精製するためには、上記の抽出法および吸着法にゲル濾過法、高速液体クロマトグラフィーなどを必要に応じて組合せて必要回数行えばよい。たとえば、シリカゲルなどの吸着剤、「セフ

ァデックスLH-20」(ファルマシア社製)などのゲル濾過剤を用いたカラムクロマトグラフィー、「YMCパック」(山村科学社製)などを用いた高速液体クロマトグラフィーおよび向流分配法を適宜組合せて実施することができる。具体的には、たとえば、KR2827粗製品を少量のメタノールに溶解し、セミ分取用高速液体クロマトグラフィー(山村科学社製「YMCパックD-UDS-7」)に付し、メタノール-0.1N酢酸アンモニウム(3:1)で展開する。各ピークを分取し、それぞれ凍結乾燥するとKR2827AおよびKR2827Bの純品が得られる。

このようにして得られる式(1)で示されるKR2827は、それ自体公知の方法に従ってその塩基付加塩、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどで処理することにより、その塩基付加塩に変えることができる。

#### KR2827の用途

本発明による化合物KR2827は、抗腫瘍活

性を有するという点で有用である。

#### 生物活性

KR2827は腫瘍細胞に対して細胞増殖抑制活性を示した。たとえばマウスP388白血病細胞を $5 \times 10^4$ 個/mlとなるように10%熱非溶化小牛血清および50μMメルカプトエタノールを含むRPMI 1640培地に浮遊させ、種々の濃度のKR2827AおよびKR2827Bとともに37℃で2日間培養した後の $IC_{50}$ 値は、KR2827A 0.18mg/ml、KR2827B 0.10mg/mlであった。

上記のように、本発明のKR2827は抗腫瘍性を示すことが明らかにされた。したがって、本発明のKR2827は抗腫瘍剤として使用することができる。

#### 抗腫瘍剤

このように、本発明のKR2827は、動物の腫瘍、特に悪性腫瘍、に対して抗腫瘍性を示すことが明らかにされた。

したがって、本発明化合物は抗腫瘍剤ないし腫

瘍治療剤として使用することができる。

抗腫瘍剤としての本発明化合物は合目的的な任意の投与経路で、また採用投与経路によって決まる剤形で、投与することができる。薬剤としては製剤上許容される担体ないし希釈剤で希釈された形態がふつうである。

抗腫瘍剤として本発明化合物を実際に投与する場合には、これを注射用蒸留水または生理食塩水に溶解して注射する方法が代表的なものの一つとして挙げられる。具体的には、動物の場合は腹腔内注射、皮下注射、静脈または動脈への血管内注射および局所投与などの注射による方法が、ヒトの場合は静脈または動脈への血管内注射または局所投与などの注射による方法がある。

本発明化合物の投与量は、動脈試験の結果および種々の情况进行を勘案して、連続的または間歇的に投与したときに総投与量が一定量を越えないように定められる。具体的な投与量は、投与方法、患者または被処理動物の状況、たとえば年齢、体重、性別、感受性、食餌、投与時間、併用する薬



劑、患者またはその病気の程度に応じて変化することはいうまでもなく、また一定の条件のもとにおける適量と投与回数は、上記指針を基として専門医の適量決定試験によって決定されなければならない。

#### 実験例

以下において「%」は「w/v %」である。

##### 実施例1

##### 1) 酵母の調製

使用した培地は、下記の組成の成分を1リットルの水に溶解してpH 7.2に調整したものである。

グルコース	1 g
ポリペプトン	1 g
肉エキス	1 g

上記培地100mlを500mlのイボ付三角フラスコへ分注し、殺菌後、ストレプトミセスエスビーR 2827株をスラントより1白金耳接種し、27℃にて3日間振盪培養したものを酵母とした。

##### 2) 培養

に吸着させ、クロロホルムで洗浄後、クロロホルム・メタノール(20:1)で溶出させた。溶出液を濃縮し、10mlのクロロホルムに溶解後、100mlのヘキサンを添加した。沈殿を除き、濃縮乾燥した後、100mlのヘキサンで洗浄した。

洗浄残渣を少量のクロロホルムに溶解し、調製用シリカゲル薄層クロマトグラフィー用プレート(メルク社製「シリカゲル60F<sub>254</sub>」)に吸着させ、クロロホルム・メタノール・酢酸・水(70:10:1:1)にて展開した。活性バンドをかきとり、クロロホルム・メタノール(1:1)で溶出させて、KR 2827フラクションを得た。

##### 実施例2

実施例1で得られたフラクションを濃縮後、セミ分取用高速液体クロマトグラフィー(山村科学社製「YMCパックD-ODS-7」2cmφ×30cm)に付し、メタノール・0.1N酢酸アンモニウム(3:1)、流速10ml/minで展開した。保持時間17.2分、および22.1分のピークを分取し、濃縮後、それぞれ凍結乾燥すると、

使用した培地は、下記の組成の成分を1リットルの水に溶解して、pH 6.2に調整したものである。

グリセロール	2.5 g
大豆粉	1.5 g
乾燥酵母	0.2 g
炭酸カルシウム	0.4 g

上記培地を25リットルずつ50リットル容ジャーフェーマンターに分注殺菌したものへ、上記酵母300mlを添加し、27℃にて5日間、200rpm、0.4VVMの通気攪拌培養を行った。

##### 3) KR 2827の採取

上記の条件で培養後、培養液(50リットル)を濾過し、菌体集体を30リットルのアセトンで抽出した。抽出液を濃縮した後(5.5リットル)、6リットルの酢酸ブチルで抽出し、濃縮乾燥した。これを100mlのクロロホルムに溶解し、不溶物を除いた後、シリカゲル(和光純薬製「ワコーゲルC200」)のカラム(4cmφ×20cm)

無色油状のKR 2827A(10mg)およびKR 2827B(40mg)を得た。

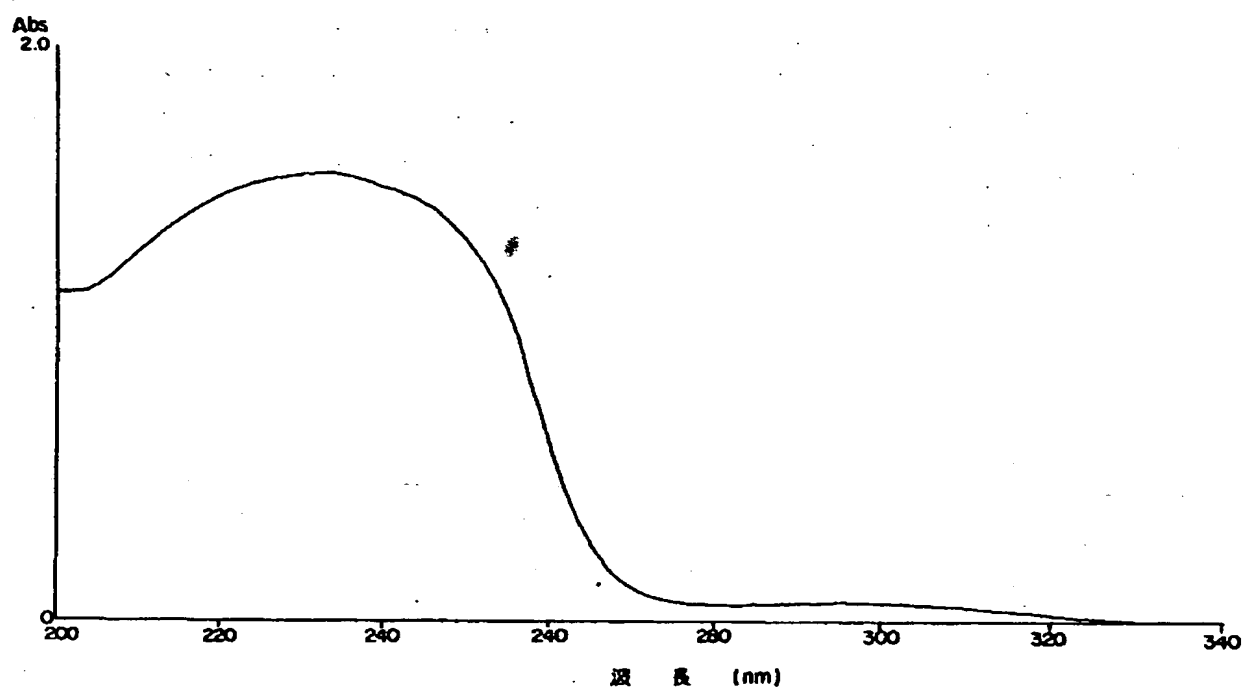
##### 4. 図面の簡単な説明

第1図および第2図は、それぞれKR 2827AとKR 2827Bのメタノール中での紫外吸収スペクトルを模写したものである。

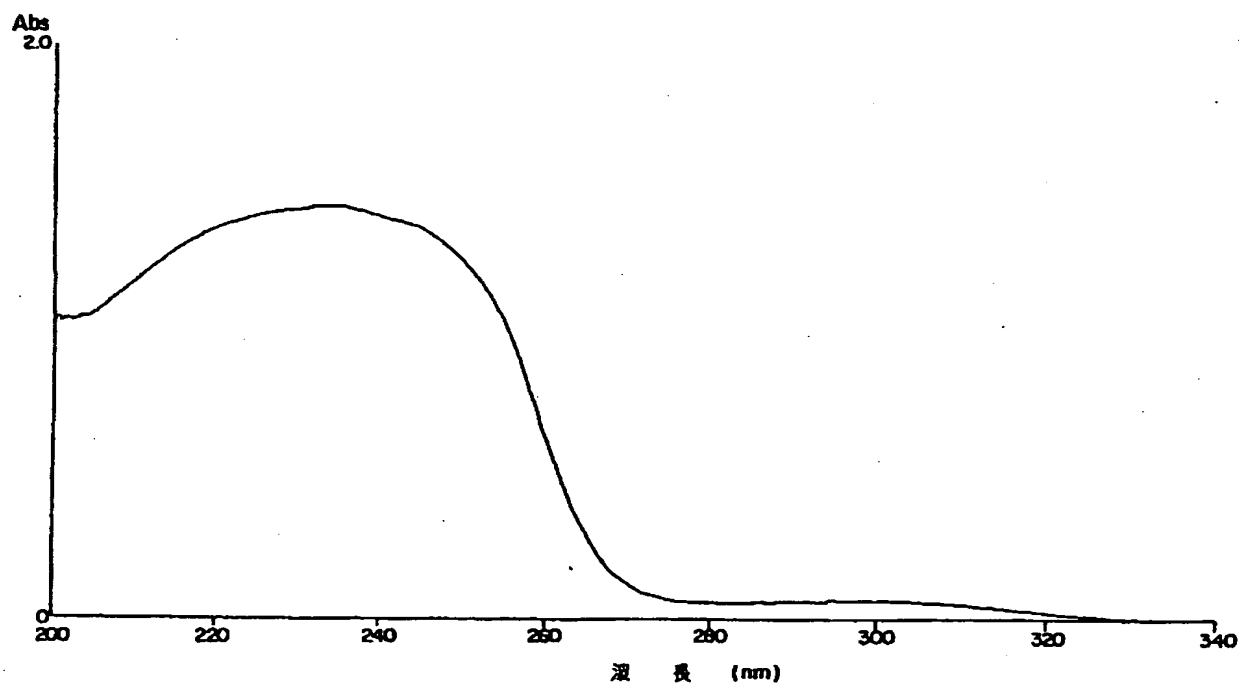
第3図および第4図は、それぞれKR 2827AとKR 2827BのKBrディスク法による赤外吸収スペクトルを模写したものである。

第5図および第6図は、それぞれKR 2827AとKR 2827Bの重クロロホルム中における500メガヘルツプロトン核磁気共鳴スペクトルを模写したものである。

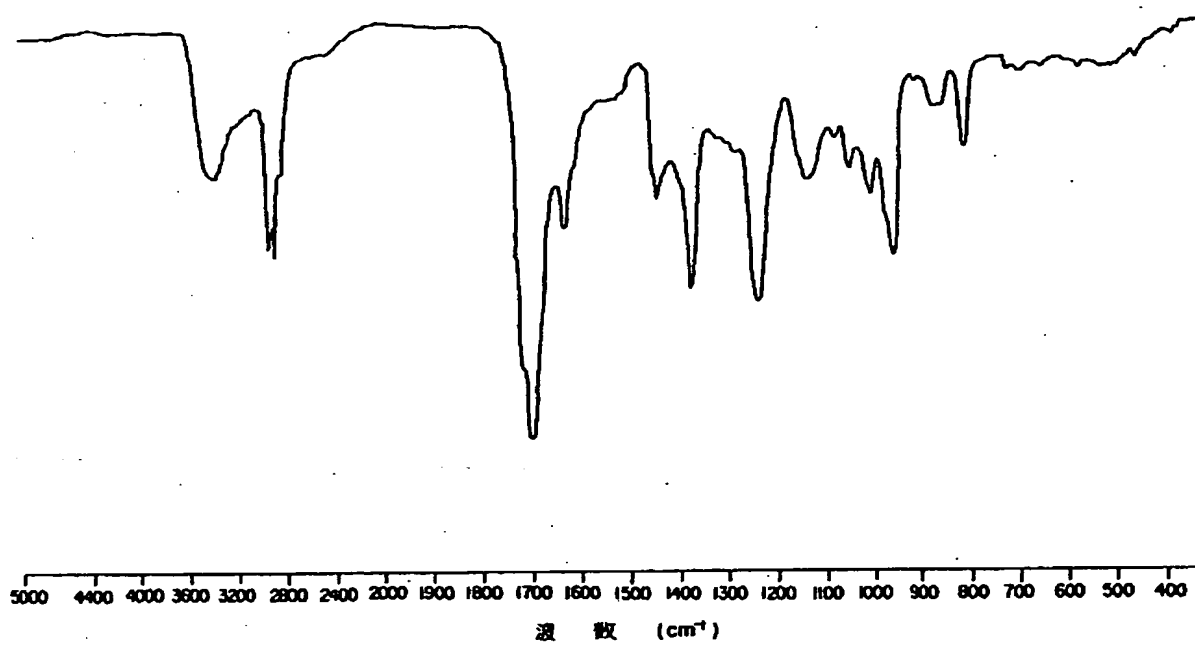
第7図および第8図は、それぞれKR 2827AとKR 2827Bの重クロロホルム中における125メガヘルツ炭素13核磁気共鳴スペクトルを模写したものである。



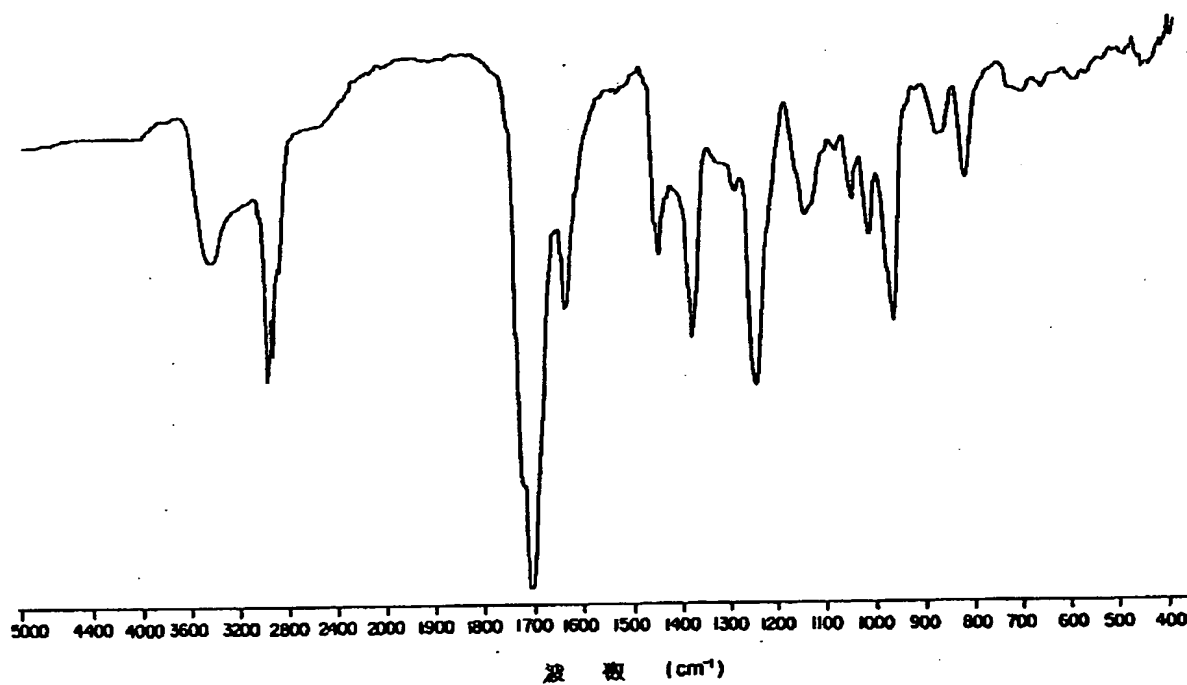
第1図



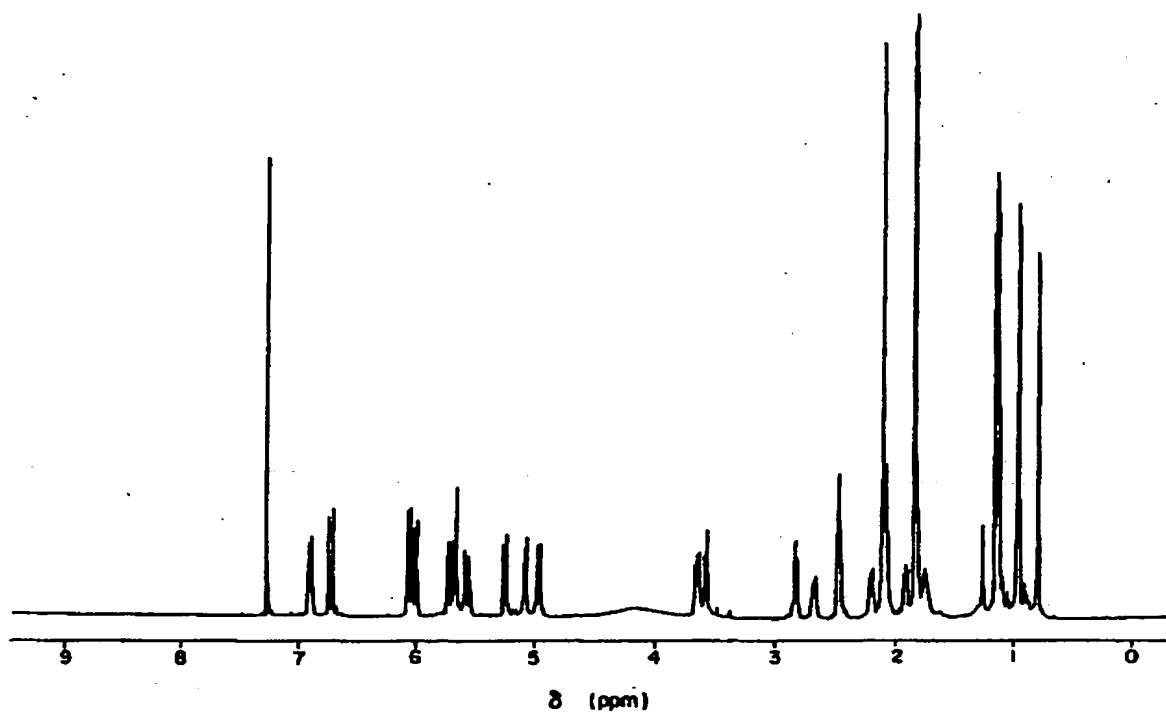
第2図



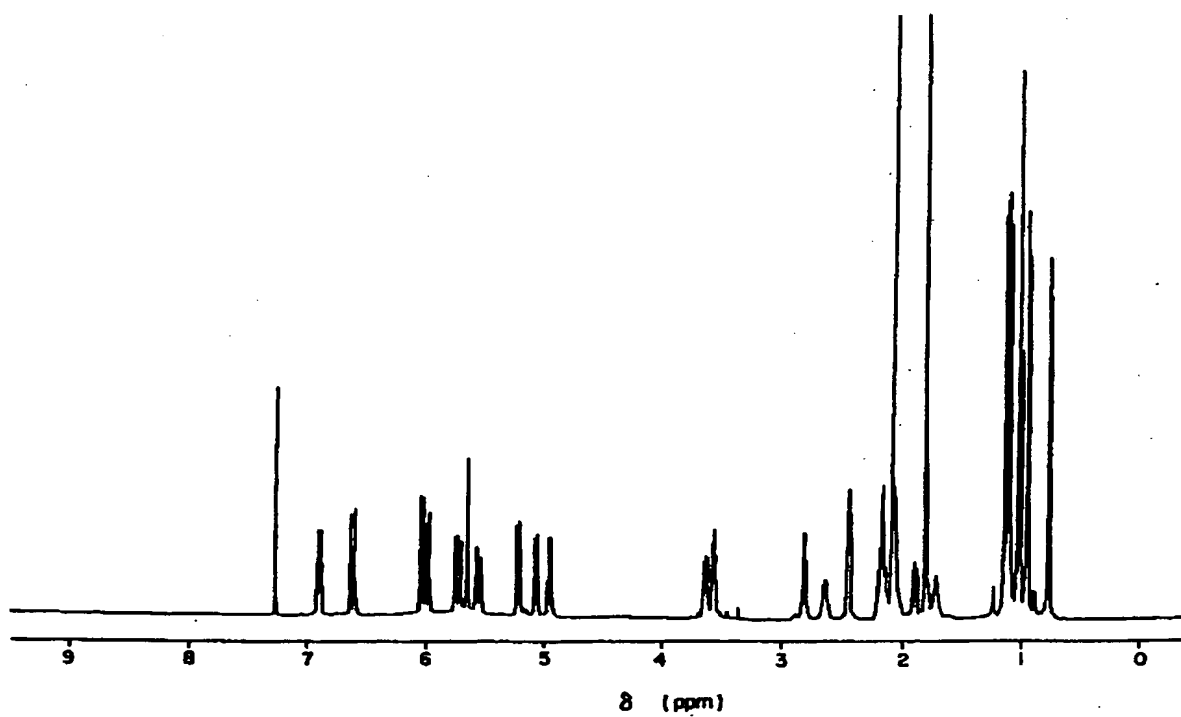
第3図



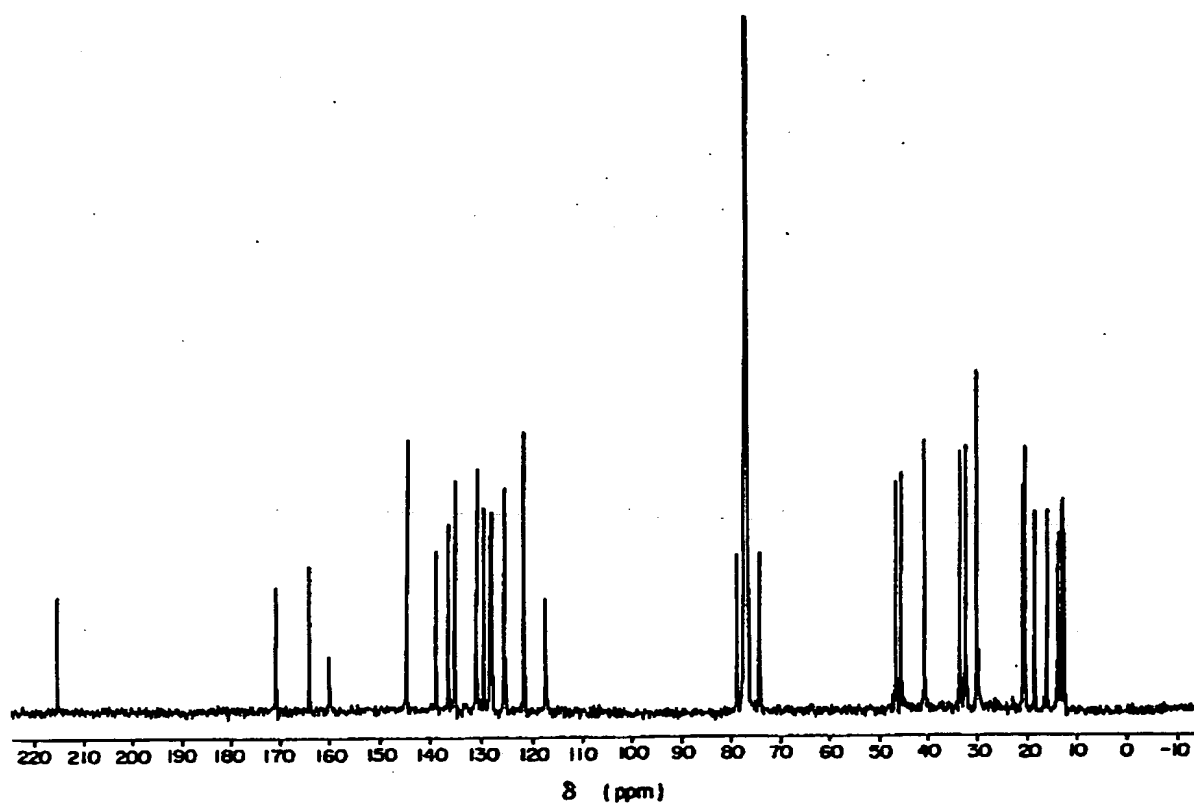
第4図



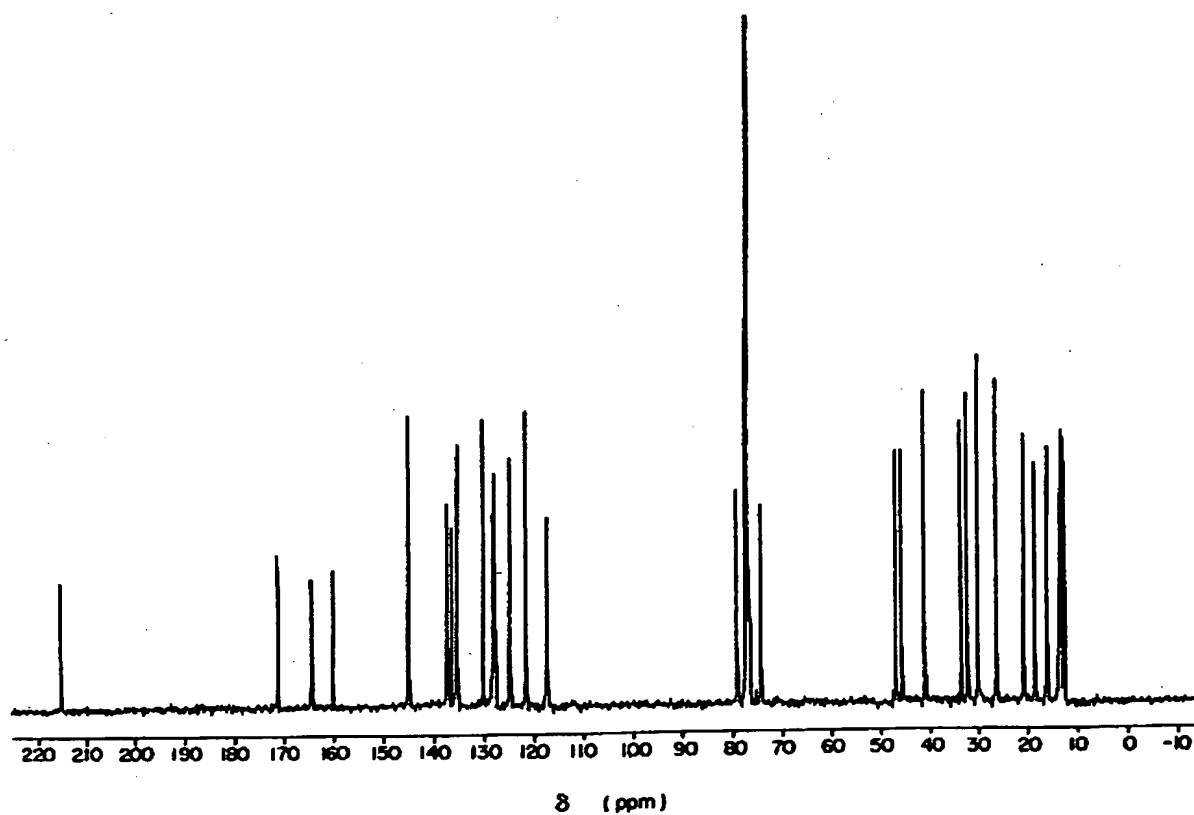
第5図



第6図



第7図



第8図

手続補正書

昭和62年12月//日

特許庁長官 小川 邦夫 殿

1 事件の表示

昭和62年 特許願 第37313号

2 発明の名称

新規物質KR2827

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

順興麦酒株式会社

4 代理人

東京都千代田区丸の内三丁目2番3号  
電話東京 (211)2321大代表

6428 弁理士 佐藤 一 雄

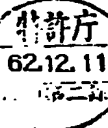
5 補正命令の日付

昭和 年 月 日  
(発送日 昭和 年 月 日)

6 補正により消滅する発明の数

7 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄  
ならびに図面。



8 補正の内容

明細書および図面を下記の通り補正する。

(1) 第8頁下から第5行

「KR2827株」を「R2827株」と補正。

(2) 第11頁下から第4行

「茶葉」を「暗い茶葉」と補正。

(3) 第12頁(第3行

「Stroplmycos」を「Stroptomyces」と補正。

(4) 第19頁(第8行

「YMバックD-」を「YMCバックD-」と補正。

(5) 第20頁第10行

「0.18mg/ml」を「0.18ng/ml」と補正。

(6) 第20頁第11行

「0.10mg/ml」を「0.10ng/ml」と補正。

(7) 第21頁第15行

「動脈試験」を「動物試験」と補正。

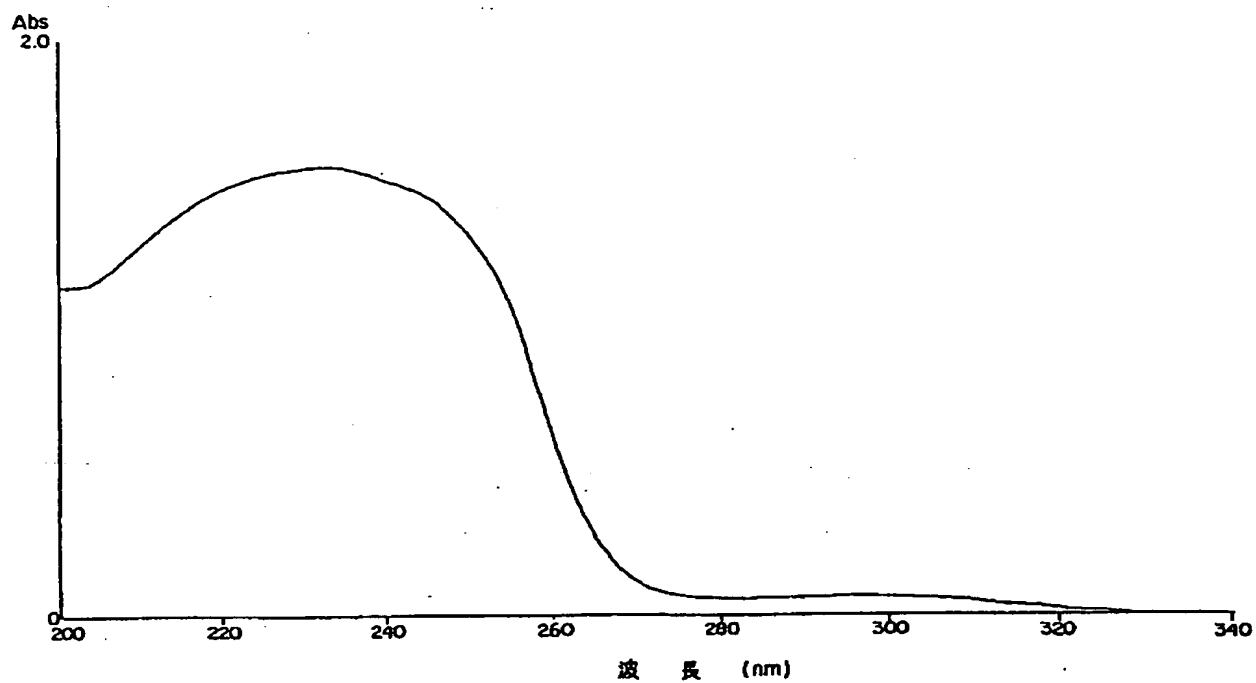
(8) 第21頁第16行および第19行

「情況」を「状況」とそれぞれ補正。

(9) 第23頁第4行

「グリセロール」を「グルコース」と補正。

(10) 第1図を別紙の通り補正。



第 1 図

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**